Tumori mozga u djece

Blažević, Matea

Master's thesis / Diplomski rad

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:515830

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Matea Blažević

Tumori mozga u djece

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2015.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod mentorstvom prof.dr.sc.Josipa Konje i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2014./2015.

SADRŽAJ

1. Sažetak
2. Summary
3. Uvod ... 1
4. Etiopatogeneza ... 1
5. Klasifikacija ... 3
6. Klinička slika ... 6
    6.1. Žarišni supratentorijski cerebralni simptomi ... 8
    6.2. Žarišni infratentorijski cerebelarni simptomi ... 9
7. Dijagnostika ... 10
8. Liječenje ... 12
    8.1. Neurokirurški zahvat ... 13
    8.2. Radioterapija ... 13
    8.3. Kemoterapija ... 14
9. Specifični tumori ... 15
    9.1. Astrocitomi ... 15
        9.1.1. Astrocitomi niskog stupnja malignosti ... 16
        9.1.2. Astrocitomi visokog stupnja malignosti ... 17
    9.2. Meduloblastomi ... 19
    9.3. Tumori moždanog debla ... 20
    9.4. Ependimomi ... 22
    9.5. Oligodendrogliomi ... 23
    9.6. Optički gliomi ... 23
    9.7. Kraniofaringeomi ... 24
    9.8. Meningeomi ... 25
    9.9. Tumori hipofize ... 26
10. Zloćudni tumori mozga u dojenčadi i djece mlađe od 3 godine ... 27
11. Zahvale ... 28
12. Literatura ... 29
13. Životopis ... 31

1. Sažetak

Tumori mozga u djece

Matea Blažević

Tumori mozga su najčešći solidni tumori u djece i druge po učestalosti pedijatrijske neoplazme. Vodeći su uzrok smrtnosti u pedijatrijskih onkoloških pacijenata i neoplazme s najvećim morbiditetom.

Obuhvaćaju raznoliku skupinu stanja različite etiologije, histološkog tipa, s različitom kliničkom slikom, liječenjem i prognozom.

Većina simptoma tumora mozga posljedica je povišenog intrakranijalnog tlaka. Najčešći simptomi su glavobolja, mučnina, povraćanje, epileptički napadaji, smetnje vida i ataksija.

U prvih nekoliko godina života mogu biti prisutni i razdražljivost, gubitak apetita, zaostajanje u razvoju i regresija usvojenih intelektualnih i motoričkih vještina.

U školske djece simptomi uključuju slabiji uspjeh u školi, umor i promjene osobnosti.

U tumore mozga ubrajaju se astrocitomi, tumori moždanog debla, ependimomi, optički gliomi, meduloblastomi i kraniofaringeomi.

Dijagnostičke metode uključuju fizikalni pregled, neurološki pregled, CT, MRI, PET, angiografiju i lumbalnu punkciju.

U liječenju se primjenjuju neurokirurški zahvat, kemoterapija i radioterapija.

Ono ovisi o veličini i vrsti tumora, te općem stanju djeteta. Cilj liječenja može biti izlječenje ili olakšanje tegoba.

Kirurška terapija je neophodna za većinu tumora mozga. Kod nekih je tumora moguća kompletna resekcija. U slučajevima kada tumor ne može biti u potpunosti uklonjen, kirurška terapija može pomoći sniziti intrakranijalni tlak i umanjiti simptome.

Za određene se tumore koristi i radioterapija i sistemska kemoterapija.

Prognoza ovisi o tipu tumora, njegovoj lokalizaciji i stadiju, brzini rasta te o mogućnostima liječenja.

KLJUČNE RIJEČI: tumor, povišeni intrakranijalni tlak, liječenje

2. Summary

Brain tumors in children

Matea Blažević

Brain tumors are the most common solid tumors in children and the second most common group of childhood cancers. Brain tumors remain the leading cause of cancer deaths and have the highest morbidity in pediatric oncology patients.

They include a heterogeneous group of diseases with different origin, histological type, clinical presentation, treatment and prognosis.

Many symptoms of a brain tumor are caused by an increased intracranial pressure. The most common symptoms are headache, nausea, vomiting, seizures, visual changes, and ataxia.

In the first few years of life, other symptoms of tumors can include irritability, loss of appetite, developmental delay, and a drop in intellectual and physical abilities.

In the school-aged child, other general symptoms of tumors can include poor school performance, fatigue, and personality changes.

The different types of brain tumors include astrocytomas, brain stem gliomas, ependymomas, optic nerve gliomas, medulloblastomas, craniopharyngiomas.

Diagnostic procedures for a brain tumor may include physical exam, neurological exam, CT, MRI, PET, angiogram and lumbar puncture.

The treatment includes surgery, chemotherapy and radiation therapy.

It depends on the size and type of tumor and the child's general health. The goals of treatment may be to cure the tumor or to relieve symptoms.

Surgery is needed for most primary brain tumors. Some tumors may be completely removed. In cases where the tumor cannot be removed, surgery may help reduce intracranial pressure and relieve symptoms.

Chemotherapy or radiation therapy may be used for certain tumors.

The prognosis is based upon many factors, including the type of tumor, its location and grade, the speed of growth, and treatment options.

KEYWORDS: tumor, increased intracranial pressure, treatment

3. Uvod

Tumori mozga su najčešći solidni tumori u djece i druge po učestalosti pedijatrijske neoplazme, odmah iza leukemija (20% svih malignih bolesti djece). Vodeći su uzrok smrtnosti u pedijatrijskih onkoloških pacijenata i neoplazme s najvećim morbiditetom, prvenstveno neurološkim (1, 2, 3).

Na 1,000.000 djece do 15. godine života dijagnosticira se približno 35 slučajeva tumora mozga. Najčešće se pojavljuju između 3. i 7. godine života. Jedna trećina svih pedijatrijskih tumora mozga javlja se u djece mlađe od 5 godina, a tri četvrtine u djece do 10 godina starosti. Incidencija meduloblastoma i ependimoma veća je u dječaka; za druge vrste tumora nema spolne predilekcije (1, 2, 4).

Većina tumora mozga (60-70 %) potječe iz stanica glije i nisu skloni metastaziranju izvan SŽS-a; većinom su smješteni infratentorijalno. Supratentorijalni su tumori hemisferalni i tumori srednje linije, dok su infratentorijalni tumori moždanog debla, mezencefalona, ponsa, produžene moždine i malog mozga (1, 5, 6).

4. Etiopatogeneza

Etiologija tumora mozga većim je dijelom nepoznata. Hereditarna predispozicija dokazana je u manje od 5% tumora. Najpoznatiji genetski sindromi udruženi s povećanim rizikom za nastanak neoplazmi SŽS-a su neurofibromatoza, tuberozna skleroza, von Hippel-Lindauov sindrom, Li Fraumenijev sindrom, Turcotov sindrom, Gorlinov sindrom i Bloomov sindrom. Tumori mozga javljaju se u 15-20% djece s neurofibromatozom tipa 1, najčešće gliomi optičkog puta i astrocitomi niskog stupnja malignosti, u području diencefalona, hemisfera velikog mozga i stražnje lubanjske jame. U djece s neurofibromatozom tipa 2 povećan je rizik za razvoj astrocitoma niskog stupnja malignosti, multiplih meningeoma i ependimoma. Subependimalni astrocitomi divovskih stanica češći su u pacijenata s tuberoznom sklerozom.

Li Fraumenijev sindrom udružen je s većom incidencijom astrocitoma u djece. Meduloblastomi su češći u pacijenata s Gorlinovim sindromom (7, 8).

Izlaganje mozga ionizirajućem zračenju povećava vjerojatnost nastanka tumora mozga (profilaktičko zračenje mozga u djece s akutnim leukemijama). Djeca kod koje je provedeno zračenje SŽS-a u liječenju akutne limfatične leukemije imaju 7 puta veći rizik za razvoj sekundarne neoplazme i 20 puta veći rizik za tumore SŽS-a. Najčešći tumori SŽS-a su astrocitomi i meningeomi. Djeca majki koje su prenatalno zračene u dijagnostičke svrhe također imaju veći rizik za nastanak tumora mozga (9).

Nije opažena izravna povezanost tumora SŽS-a s izloženošću virusima. No, bolesnici s limfomima mozga učestalije su zaraženi Epstein-Barrovim virusom, a potvrđena je i njegova prisutnost u tumorskom tkivu. Jedna je studija pokazala da djeca majki s dokazanom infekcijom u trudnoći (rubeola, zaušnjaci, varicela, herpes zoster) imaju 11 puta veći rizik za neoplazmu SŽS-a. Nedvojbena je uloga polioma virusa. Similan virus 40 (SV 40) je uzročno vezan s tumorima mozga u dojenčadi i starije djece. Drugi polioma virus, JC virus, dokazan je u stanicama malignih i benignih neoplazmi SŽS-a (1, 7, 11).

Primijećena je nešto veća učestalost pojave tumora mozga u djece čije su majke tijekom trudnoće uzimale prehrambene namirnice koje su sadržavale nitrozamin (uglavnom mesni proizvodi, rjeđe riba i sir). Uzimanje vitamina C i E tijekom trudnoće smanjuje rizik za ove neoplazme preko inhibicije procesa nitriranja u želucu. I folna kiselina, za koju je dokazana protektivna uloga u nastanku defekata neuralne cijevi, povezuje se s prevencijom tumora mozga. Djeca majki koje kunzumiraju folate imaju smanjeni rizik za nastanak primitivnih neuroektodermalnih tumora mozga (10). Pušenje majki prije i za vrijeme trudnoće nije udruženo s povećanom incidencijom tumora mozga u djece. Nasuprot tome, tumori mozga češći su u djece očeva koji su pušili prije koncepcije. U spermi pušača nađene su značajno

više koncentracije reaktivnih oblika kisika i DNA adukata s direktnim mutagenim djelovanjem (7).

Mutacije tumorsupresorskog p53 proteina dokazane su u trećini malignih pedijatrijskih glioma, rjeđe u djece mlađe od 3 godine. Mutacije p53 su udružene s lošijom prognozom. Inaktivacija p53 dokazana je u etiologiji astrocitoma i glioblastoma (1, 7, 8).

5. Klasifikacija

Patološka klasifikacija tumora mozga osniva se na embrionalnom i histološkom podrijetlu stanica. Tumori su, osim toga, klasificirani i prema stupnju malignosti (unutar pojedinog tipa tumora). Kriteriji koji se primjenjuju u utvrđivanju stupnja malignosti uključuju: stanični pleomorfizam, mitotski indeks, anaplaziju i nekrozu. Stupanj 1 odgovara dobro diferenciranom tumoru, stupanj 2 srednje diferenciranom, stupanj 3 slabo diferenciranom, dok je tumor 4. stupnja anaplastičan (1, 4, 5, 12).

Mozak se sastoji od dvije glavne vrste stanica, neurona i glija stanica, koje obje nastaju iz primitivnog neuralnog ektoderma. Većina primarnih pedijatrijskih tumora je porijeklom iz glija stanica, pa se skupno nazivaju gliomima. Gliomi se dalje dijele prema subtipu glija stanica na astrocitome (astrociti), oligodendrogliome (oligodendrociti) i ependimome (ependimalne stanice). Blastomi su maligni tumori građeni od stanica s embrionalnim karakteristikama (6). Postoji više klasifikacija tumora SŽS-a, od kojih niti jedna nije usvojena kao zlatni standard. Najčešće se koristi histopatološka klasifikacija Svjetske zdravstvene organizacije (WHO, engl. World Health Organization) (Tablica 1).

Među više od 100 histoloških kategorija i podtipova tumora opisanih u WHO klasifikaciji, 5 tipova čini 80% svih neoplazmi SŽS-a: juvenilni pilocitični astrocitom, meduloblastom/primitivni neuroektodermalni tumor (PNET), difuzni astrocitom, ependimom i kraniofaringeom (2).

Astrocitom ima dva vrška javljanja, 5 i 13 godina. Incidencija PNET-a je stabilna od dojenačke dobi do 3 godine, a zatim polagano pada. Incidencija ependimoma je najviša u prve 3 godine života, s vrškom javljanja u drugoj godini. Vrlo su rijetki u djece starije od 5 godina (3).

Dobno-specifične razlike postoje i u primarnoj lokalizaciji tumora. U prvoj godini života prevladavaju supratentorijalni tumori, najčešće tumori korioidnog pleksusa i teratomi. U djece od 1 do 10 godina češći su infratentorijalni tumori, zbog visoke incidencije juvenilnog pilocitičnog astrocitoma i meduloblastoma. Nakon desete godine ponovno prevladavaju supratentorijalni tumori, a najčešći je astrocitom (1, 3).

Tablica 1 *WHO klasifikacija tumora mozga u djece*

Iz: http://www.pedsoncologyeducation.com/braintumor_nomenclature.asp

Porijeklo tumora	Tip tumorske stanice	Primjeri tumora
Tumori neuroepitelnog tkiva	Astrocitični tumori	Astrocitom Anaplastični astrocitom Pilocitični astrocitom Pleomorfni ksantoastrocitom Subependimalni astrocitom divovskih stanica
	Oligodendroglijalni tumori	Oligodendrogliom Anaplastični oligodendrogliom
	Ependimalni tumori	Ependimom Anaplastični ependimom Miksopapilarni ependimom
	Tumori korioidnog pleksusa	Papilom korioidnog pleksusa Karcinom korioidnog pleksusa
	Neuronalni tumori	Gangliocitom Gangliom Dezmoplastični infantilni neuroepiteliom Disembrioplastični neuroepitelni tumor
	Pinealni tumori	Pineocitom Pineoblastom
Embrionalni tumori	Primarni neuroektodermalni tumori (PNET)	Meduloblastom Neuroblastom Ependimoblastom
	Ostale embrionalne stanice	Meduloepiteliom Neuroblastom Ependimoblastom
Tumori germinativnih stanica	Germinom Embrionalni karcinom Endodermalni sinus tumor Koriokarcinom Teratom Miješani tumori germinativnih stanica Ependimoblastom	
Tumori selarnog područja	Pituitarni adenom Kraniofaringeom	

6. Klinička slika

Klinička slika je raznolika i ovisi o dobi djeteta, lokalizaciji i vrsti tumora. Tumori mozga uzrokuju neurološke smetnje razaranjem neuralnog tkiva, infiltracijom ili pritiskom na normalne moždane strukture, ili indirektno, opstrukcijom likvorskih putova (hidrocefalus) i kompresijom krvnih žila (infarkt). Sporastući tumori izazivaju masivno razmaknuće normalnih struktura te su obično već vrlo veliki u trenutku kada postaju simptomatski. Brzorastući tumori rano izazivaju simptome i prezentiraju se dok su još relativno mali. Najčešće prisutni simptomi i znakovi intrakranijalnih tumora jesu povećani intrakranijalni tlak (IKT) i fokalni neurološki deficiti. Ako simptomi i znakovi povišenog IKT-a prethode početku lokaliziranih neuroloških disfunkcija, vrlo je vjerojatno riječ o tumoru moždane komore ili dubokih struktura srednje linije. Ako su lokalizirani znakovi (epileptički napadaji, ataksija, poremećaji vida, kranijalne neuropatije ili disfunkcija kortikospinalnog puta) prevladavajući u odsutnosti povećanog IKT-a, vjerojatno je tumor podrijetlom iz parenhimskih struktura (cerebralne hemisfere, moždano deblo ili mali mozak).

Povišen intrakranijski tlak odgovoran je za klasični trijas: glavobolju, mučninu i povraćanje. Može se javiti i Cushingov trijas: bradikardija, povećani raspon pulsa i sistolička hipertenzija. U mlađe djece se glavobolja može očitovati iritabilnošću. Često je jača ujutro, a smanjuje se tijekom dana. Povraćanje se također često javlja rano ujutro. Češće su početni znaci povišenog IKT-a subakutni i nespecifični. U male djece prisutni su razdražljivost, gubitak apetita, zaostajanje u razvoju i, kasnije, regresija usvojenih intelektualnih i motoričkih obrazaca. Zbog toga je u ove djece obavezna psihologijska evaluacija. Dojenčadi s otvorenim kranijalnim suturama potrebno je mjeriti opseg glave jer kronično povećanje intrakranijalnog tlaka dovodi do makrocefalije. U školske djece česti su umor, promjene osobnosti, somnolencija, slabiji uspjeh u školi i nejasne intermitentne glavobolje. Edem papile zbog povećanog IKT-a može se očitovati kao intermitentni poremećaj vida. Fenomen zalazećeg

sunca, pojava u kojoj se iznad šarenice vidi bijeli rub bjeloočnice, osobito kod pogleda prema dolje, može se vidjeti u dojenčadi s povišenim IKT-om zbog opstrukcije likvora, dilatacije treće komore, ili pritiska na regiju tektuma srednjeg mozga. Dvoslike ili diplopija, kao jedan od simptoma povišenog IKT-a, mogu se ispočetka javiti zbog oštećenja n.abducensa. Kasnije, kada dođe do hernijacije unkusa u foramen tentorijuma, dvoslike su posljedica oštećenja n.oculomotoriusa. U male se djece diplopija može očitovati kao učestalo treptanje ili intermitentni strabizam. U ovoj fazi je zjenica ukočena, svijest sužena, a vitalne funkcije mogu biti poremećene zbog kompresije vitalnih centara.

Parinaudov sindrom je čest kod tumora pinealne regije, a čini ga nemogućnost pogleda prema gore, šire zjenice koje reagiraju na akomodaciju, ali ne i na svjetlo, konvergentni nistagmus i retrakcija kapka.

Hernijacija tonzile malog mozga u foramen magnum očituje se kočenjem šije i prisilnim položajem glave. U ovim slučajevima forsirana fleksija vrata može dovesti do trenutnog zatajenja disanja zbog kompresije produljene moždine.

Mogu se javiti i epileptički napadaji, obično žarišni (parcijalni).

Supratentorijalni tumori srednje linije mogu uzrokovati endokrinološke poremećaje zbog učinka na hipotalamus ili hipofizu. Najčešće se pojavljuju diabetes insipidus, galaktoreja, preuranjeni ili zakašnjeli pubertet i hipotireoza.

Diencefalički sindrom (zastoj u rastu, gubitak ili porast težine, pojačan apetit, euforija) može se vidjeti u bolesnika u dobi od 6 mjeseci do 3 godine s hipotalamičnim tumorom obično smještenim u prednjem dijelu hipotalamusa ili u prednjem dijelu dna treće moždane komore. (1, 2, 8, 12).

6.1. Žarišni supratentorijski cerebralni simptomi

Djeca sa supratentorijalnim tumorima mogu imati raznovrsne znakove i simptome, ovisno o veličini i lokalizaciji tumora. Mnogi simptomi su nespecifični i mogu prethoditi znacima povišenog IKT-a. Najčešća je glavobolja. Konvulzije su drugi po učestalosti simptom kod djece sa supratentorijalnim lezijama i u četvrtine ove djece javljaju se kao inicijalna manifestacija. Vjerojatnost da će tumor uzrokovati konvulzije ovisi o lokalizaciji, brzini rasta i histološkom tipu. Najveća je vjerojatnost kod superficijalnih spororastućih glioma; 50% djece s glijalnim tumorima niskog stupnja malignosti ima konvulzije, u usporedbi s 20% djece s glioblastoma multiforme. Znaci gornjeg motoneurona kao hemipareza, hiperrefleksija i klonus, s pridruženim senzornim ispadima, mogu biti prisutni u djeteta sa supratentorijalnim tumorom. Ako je lezija u tzv. "tihim" zonama korteksa, kao frontalnim ili parijetokcipitalnim režnjevima, ili u trećoj komori, može doći do povišenja intrakranijskog tlaka prije jasnih žarišnih ispada.

Ako je tumor smješten u čeonom području mozga, oboljeli obično imaju lokaliziranu ipsilateralnu glavobolju, usporavanje pokreta nasuprotne ruke sve do spastičke hemiplegije; znatno je povišenje raspoloženja, te disfazija ako je zahvaćen dominantni moždani režanj. Bifrontalna bolest, najčešće infiltrativni gliomi ili primarni moždani gliomi, može prouzročiti obostranu hemiparezu, oštećenje intelekta, nestabilnost raspoloženja, demenciju.

Znakovi tumora sljepoočnog područja mogu biti slušne halucinacije, homonimna kvadrantanopsija, agresivno ponašanje. U dominantnom režnju tumor može uzrokovati disomniju, katkad afaziju.

Tumori tjemenog moždanog režnja uzrokuju osjetne poremećaje, homonimnu hemianopsiju, poremećaje u vidnom zamjećivanju, a kod tumora dominantnog režnja aleksiju, disfagiju i neke tipove apraksije.

Zatiljni tumori uzrokuju kontralateralnu homonimnu hemianopsiju, neraspoznavanje boja, pogrješke u procjeni veličine predmeta i njihova točna smještaja. Obostrana kortikalna bolest može prouzročiti kortikalnu sljepoću.

Prekid asocijativnih vlakana u prednjem dijelu moždane grede (*corpus callosum*) uzrokuje pogrješke izvršavanja radnji lijevom rukom. Oštećenja splenija (optička vlakna tu povezuju desni, okcipitalni lobus i lijevi, angularni gibus) dovode do nemogućnosti čitanja i raspoznavanja boja.

Znakovi tumora talamusa i bazalnih ganglija ovise o veličini tumora te o promjenama u sustavu likvorskih prostora, sve do hidrocefalusa. Katkad se mogu pojaviti i blaže senzorne abnormalnosti suprotne strane. Masivnije oštećenje bazalnih ganglija uzrokuje nasuprotni intencijski tremor i poremećaje pokreta slične hemibalizmu. (1, 2, 8, 12).

6.2. Žarišni infratentorijski cerebelarni simptomi

Moždano se deblo sastoji od produžene moždine i ponsa, te sadržava skupine jezgara i aksone. Zbog toga tumori tog područja, veličine čak i nekoliko milimetara, mogu izazvati teške poremećaje. Tumori mogu rasti u samome moždanom deblu ili se širiti izvan njega u prostor četvrte komore ili peripontine cisterne. Kranijalni živci mogu biti zahvaćeni na razini svojih jezgara ili distalnije, kad već napuste moždano deblo. Najučestaliji tumori tog područja su gliomi (astrocitomi). U 90% bolesnika najraniji su znakovi oštećenja kranijalnih živaca, najčešće šestog i sedmog, a zatim su zahvaćeni dugi putovi, što dovodi do hemipareze, ataksije, parapareze, hemisenzornih sindroma te štucanja.

Srednji mozak smješten između ponsa i velikog mozga čine tektum, cerebralni pedunkuli i cerebralni akvedukt. Tumori mezencefalona prouzročit će hidrocefalus i cerebelarne znakove, ali ubrzo i simptome i znakove sedmog, devetog, desetog i obično poslije šestog kranijalnog živca; katkad su udruženi s disartrijom i promjenama ponašanja.

Tumori četvrte moždane komore uzrokuju hidrocefalus. Tumori malog mozga koji sporo rastu očituju se glavoboljama, mučninama, blagim tegobama hoda i ataksijom. U tumora koji brže rastu pojavljuju se jutarnje glavobolje, povraćanja, zanošenja i padanja u hodu, nistagmus, vrtoglavica i vidni poremećaji izazvani edemom papila.

Nenormalno držanje glave, zabačene unatrag i na stranu suprotnu tumoru, često se vidi u djece. To upozorava na unilateralnu hernijaciju cerebelarne tonzile u velikom foramenu. Rjeđe je oštećenje šestog moždanog živca.

Lezije u području vermisa vode k ataksiji u hodu, dok lezije u hemisferi maloga mozga vode k ataksiji gornjih udova.

Kod tumora baze lubanje često su izraženi znakovi sindroma pontocerebelarnog kuta (znakovi oštećenja facijalnog živca, poremećaj dodira i osjeta lica, ponekad ataksija pri hodu, gluhoća i vestibularna disfunkcija).

Kljenut gornjeg i donjeg dijela lica (znakovi oštećenja ličnog živca po perifernom tipu) upućuje na tumor moždanog debla ili stražnje lubanjske jame, a kljenut donjeg dijela lica (znakovi oštećenja ličnog živca po centralnom tipu) na leziju iznad ponsa.

Parcijalni Hornerov sindrom (ipsilateralna ptoza i mioza) može biti prisutan u pacijenata s lezijom hipotalamusa, moždanog debla ili gornjeg cervikalnog dijela leđne moždine uslijed pritiska na descendentni simpatički trakt (2, 6, 7, 8, 12).

7. Dijagnostika

Početna procjena uključuje detaljnu anamnezu, fizikalni pregled, oftalmološki pregled (fundus, vidno polje) i preciznu neurološku evaluaciju sa slikovnom obradom.

Kompjutorizirana tomografija je obavezna pretraga, koja, učinjena sa i bez kontrasta, otkriva 95% tumora. Danas je magnetska rezonancija slikovni standard za primarne tumore mozga, budući da većinom omogućuje bolji prikaz ovih lezija (18). U odnosu prema CT-u, MRI ima

ove prednosti: nema ionizirajućeg zračenja, ima veću osjetljivost u otkrivanju tumora mozga, posebice u temporalnom režnju i u stražnjoj lubanjskoj jami, snima u multiplim plohama - što je korisno pri planiranju neurokirurškog zahvata. Specifičnost MRI-a povećava se dodatkom kontrasta; na taj je način moguće prikazati područja prekida krvno-moždane barijere, olakšava se identifikacija tumora unutar područja okolnog edema, poboljšava se razgraničenje cističnih od solidnih tumorskih elemenata, kao i diferenciranje rezidualnih tumora od glioze. Glavni nedostatak MRI-a u dojenčadi i djece jest dugo vrijeme potrebno za kompletno snimanje, zbog čega je potrebna sedacija. CT je korisniji od MRI-a u evaluaciji koštanih lezija, otkrivanju kalcifikacija u tumoru, ispitivanju nestabilnog bolesnika (jer snimanje traje kraće).

Magnetna rezonantna angiografija (MRA) pomaže u prijeoperativnoj vizualizaciji anatomski normalnih krvnih žila i krvnih žila tumora.

Magnetna rezonantna spektroskopija nova je metoda koja može pomoći u dijagnostici te u praćenju tumora mozga. Tom je pretragom moguće uočiti razliku između malignog tumora i područja nekroze, uspoređujući odnos kreatin/kolin. Također može pomoći u razlikovanju poslijeoperacijskih rezidualnih tumora od poslijeoperacijskih promjena.

Pozitronska emisijska tomografija (PET) omogućuje vizualizaciju metaboličke razlike između normalnih i zloćudnih stanica. Astrocitomi i oligodendrogliomi su hipometabolički, dok su anaplastički astrocitomi i multiformni glioblastomi hipermetabolički. PET je koristan u utvrđivanju stupnja malignosti tumora, prognozi, određivanju mjesta biopsije, razlikovanju povratka tumora od postkirurških promjena, nekroze, ožiljaka i edema.

U djece s tumorima hipofizarnog i supraselarnog područja te područja optičke kijazme, potrebna je neuroendokrina evaluacija. Tumori germinativnih stanica često su lokalizirani u supraselarnoj i pinealnoj regiji. U postavljanju dijagnoze od koristi je određivanje alfafetoproteina i beta-humanog korionskog gonadotropina. Kod tumora sa sklonošću leptomeningealnoj diseminaciji, kao meduloblastoma i ependimoma, indicirana je lumbalna

punkcija i citološki pregled cerebrospinalnog likvora. Lumbalna punkcija je kontraindicirana u djece s infratentorijalnim tumorom i u djece s hidrocefalusom zbog opstrukcije cerebrospinalnog likvora (CSL), jer može dovesti do hernijacije mozga. Stoga se u djece sa simptomima i znakovima povišenog IKT-a lumbalna punkcija odgađa do kirurškog zahvata ili postavljanja šanta (1, 2, 4, 5, 6, 8, 12, 13).

8. Liječenje

Petogodišnje preživljenje u djece s primarnim tumorom mozga je 55 do 60% (2). Planiranje liječenja treba povjeriti multidisciplinarnom timu stručnjaka u kojem, uz pedijatrijskog onkologa, sudjeluju neurokirurg, neuropedijatar, neuroonkolog, oftalmolog, neuroradiolog, neuropatolog, psiholog, endokrinolog, fizijatar, a po potrebi i drugi subspecijalisti. Cilj liječenja može biti izlječenje ili olakšanje tegoba. Rano liječenje često poboljšava šanse za dobar ishod, a ovisi o lokalizaciji, veličini i vrsti tumora te općem stanju djeteta. Kirurška terapija je neophodna za većinu tumora mozga. Kad god je moguće, metoda izbora je kompletna resekcija. U liječenju većine tumora mozga, uz kiruršku, koristi se i radioterapija i sistemska kemoterapija. Terapija zračenjem može negativno utjecati na rast i razvoj malog djeteta, stoga današnji klinički protokoli nastoje umanjiti, odgoditi i ukinuti potrebu za radioterapijom. Stereotaktička radiokirurgija je vrsta radioterapije kojom se primjenjuju visoke doze zračenja direktno na tumor, čime se manje oštećuje okolno zdravo tkivo. Novija metoda liječenja agresivnih neoplazmi SŽS-a je visokodozažna kemoterapija s transplantacijom koštane srži ili perifernih matičnih stanica (1, 19, 20).

8.1. Neurokirurški zahvat

Svrha neurokirurškog zahvata je dobivanje tumorskog tkiva za patohistološku i citogenetsku analizu, uklanjanje (što je više moguće) tumorskog tkiva sa što manje neuroloških posljedica te smanjenje povišenog intrakranijalnog tlaka zbog opstrukcije cerebrospinalnog likvora.

Prijeoperacijska primjena deksametazona znatno smanjuje peritumorski edem te tako smanjuje fokalne simptome i često eliminira potrebu za hitnim kirurškim zahvatom. U bolesnika s hidrocefalusom, ventrikuloperitonealna drenaža te ventrikulostomija (endoskopska ili standardna) mogu smanjiti povišen IKT. Resekcija tumora sigurna je kad se provodi 1-2 dana nakon redukcije edema i IKT-a. Tehničke pomoći u neurokirurgiji uključuju ultrazvučni aspirator, slikovno vođenje koje omogućuje trodimenzionalni prikaz tumora, funkcionalni prikaz i elektrokortikografiju koji omogućuju prijeoperacijsku i intraoperacijsku diferencijaciju normalnog od tumorskog tkiva, kao i neuroendoskopiju. Stereotaktičke biopsije omogućuju biopsiju duboko smještenih tumora srednje linije. Idealni cilj neurokirurškog zahvata jest totalna resekcija tumora (4, 5, 13, 14).

8.2. Radioterapija

Većina bolesnika s tumorima mozga visokog stupnja malignosti zahtijeva radioterapiju kako bi se postigla lokalna kontrola mikroskopskih i makroskopskih rezidua tumora. Tumori koji nisu znatno infiltrativni ili su dobro omeđeni (astrocitomi 1. i 2. stupnja, meningeomi, oligodendrogliomi) zrače se manjim poljima koja za 2-3 cm prelaze rubove vidljiva tumora, odnosno edema, dok se tumori visokog stupnja malignosti ili multifokalnog pojavljivanja (glioblastomi) zrače većim poljima ili se zrači cijeli mozak.

Polje zračenja mora za 3-4 cm prelaziti rubove vidljivog tumora, odnosno edema. Tumori mozga ili kralježnične moždine zrače se visokoenergijskim fotonima i elektronima. Rezidualni, dobro ograničeni tumori mogu se nakon operacije zračiti intersticijalnom

radioterapijom, privremenom implantacijom radioizotopa. Tumori koji nisu veći od 3 cm u promjeru mogu se zračiti i stereotaktičkom radiokirurgijom (*gamma-knife*), pri čemu se na mali obujam primjenjuju pojedinačne visoke doze zračenja s velikom preciznošću. Široka uporaba ionizirajućeg zračenja tumora mozga u djece dovela je do povećanja dugotrajnog preživljenja. Da bi se izbjegle rane akutne promjene (edem mozga) te kasna kronična ireverzibilna oštećenja krvnih žila s popratnom radionekrozom, potrebno je izbjegavati primjenu većih doza i većih polja zračenja. Radijacijska terapija s moduliranjem intenziteta (IMRT) koja se koristi kompleksnim kompjutorskim planiranjem danas je sve više u uporabi. Doza zračenja pokušava se smanjiti dodatnom uporabom kemoterapije. Kod djece mlađe od 3 godine pokušava se izbjeći ili odgoditi radioterapija inicijalnim tretmanom kemoterapije. Brahiterapija, stereotaktička radiokirurgija i frakcionirana stereotaktička radiokirurgija, alternative su konvencionalnoj radioterapiji. U bolesnika s relapsom bolesti pokazale su se uspješnima (4, 5, 14, 16, 21).

8.3. Kemoterapija

Kemoterapija ima sve veću ulogu u liječenju tumora mozga. Dugo je prevladavalo mišljenje da citostatici koji se primjenjuju u terapiji malignih tumora mozga trebaju biti liposolubilni, neionizirani kod fiziološkog pH i male molekularne mase kako bi mogli proći kroz krvno-moždanu barijeru. Novija su istraživanja pokazala da je neovaskularizacija, koja postoji u svakom malignom tumoru, prisutna i u tumorima mozga. Patološkom je vaskularizacijom narušena cjelovitost krvno-moždane barijere. Defekti u endotelu i u perivaskularnim strukturama tumorskih krvnih žila povećavaju propusnost za ionizirane i hidrofilne supstancije. Time je dokazana znatno manja uloga liposolubilnosti citostatika u prodiranju u tumor i peritumorsko moždano tkivo nego što se mislilo. Važnu ulogu u određivanju kemoterapijske osjetljivosti pojedinog tumora imaju tumorska heterogenost, kinetika stanica i

način primjene, distribucija i ekskrecija lijeka. Tumori s niskim mitotskim indeksom i niskom frakcijom rasta slabije su osjetljivi na kemoterapiju, za razliku od tumora s visokim mitotičkim indeksom i većom frakcijom rasta. Cerebrospinalni likvor cirkulira preko velike površine mozga i alternativni je put za primjenu kemoterapije - na taj se način mogu postići znatno veće koncentracije lijeka SŽS-u. Intratekalni put davanja najčešće se primjenjuje u slučajevima meningealnog širenja ili u onih tumora u kojih je rizik širenja kroz cerebrospinalni likvor visok.

Adjuvantna kemoterapija primjenjuje se u nekim primarnim tumorima, kao i u liječenju relapsa bolesti. U određenim slučajevima ona omogućuje primjenu manjih doza zračenja s jednakim ili poboljšanim ishodom.

Danas se provode istraživanja s genskom terapijom, imunoterapijom, adoptivnom celularnom terapijom i markiranim lijekovima, kao što su analozi somatostatina. U tijeku su ispitivanja preparata koji inhibiraju angiogenezu, proliferaciju i migraciju tumorskih stanica (1, 4, 5, 13, 14, 16, 17, 21).

9. Specifični tumori

9.1. Astrocitomi

Astrocitomi čine 50% svih tumora mozga u djece. Najčešće se pojavljuju između 5. i 6. te 12. i 13 godine. U djece prevladavaju astrocitomi niskog stupnja malignosti koje karakterizira indolentni tijek (sporo napredovanje, dugogodišnje preživljavanje). Najčešći je juvenilni pilocitični astrocitom, s udjelom od 20% svih tumora mozga. Najčešća lokalizacija je stražnja lubanjska jama. Obično raste polagano iz medijane linije prema hemisferi malog mozga i ne invadira moždano deblo, ali ga komprimira. Vrlo je rijetka maligna transformacija u agresivniji tumor. Neuroradiološki je karakteriziran prisutnošću nodula unutar zida cistične tvorbe (2, 7).

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, astrocitomi se dijele u 4 stupnja malignosti. Tumori niskog stupnja malignosti (WHO 1 i 2) razlikuju se histološki od tumora visokog stupnja malignosti (WHO 3 i 4) prema mitotičkoj aktivnosti, stupnju nekroze i odsutnosti staničnog pleomorfizma. Postoji nekoliko histoloških podtipova:

a) pilocitički astrocitom (WHO 1) ima fibrilarnu strukturu, rijetke mitoze i klasično Rosenthalove niti. Obično se ponaša benigno. Dobro je ograničen i raste sporo.

b) difuzni ili fibrilarni astrocitom (WHO 2) više je celularan i infiltrativan i veća je vjerojatnost da će se podvrgnuti anaplastičkim promjenama.

c) anaplastični astrocitom (WHO 3) vrlo je celularan sa znatnom staničnom atipijom. Lokalno je invazivan i agresivan.

d) multiformni glioblastom (WHO 4) najmaligniji je podtip astrocitoma. Karakteriziran je povećanom anaplazijom jezgri, pseudopalisadama te multinuklearnim divovskim stanicama.

Većina cerebelarnih astrocitoma ostaje ograničena na cerebelum i vrlo se rijetko širi putem neuralne osi.

9.1.1. Astrocitomi niskog stupnja malignosti

Astrocitomi niskog stupnja malignosti (pilocitički astrocitom i difuzni ili fibrilarni astrocitom) uzrokuju razvoj hidrocefalusa, žarišne neurološke simptome i znakove ili epileptičke napadaje.

Liječenje

U početnom se liječenju primjenjuje kirurški zahvat (poželjna je totalna resekcija). Za 90% pilocitičnih astrocitoma stražnje lubanjske jame kao i za većinu hemisferalnih moguća je kompletna resekcija. Nasuprot njima, difuzni ili fibrilarni astrocitomi infiltrativni su i nisu tako često kompletno resektabilni. Diencefalički tumori obično su prekrupni, tako da je totalna resekcija moguća u manje od 40% slučajeva. Ako je uklanjanje kompletno, daljnje

liječenje nije potrebno. Bolesnici sa znatnim rezidualnim tumorom poslijeoperacijski mogu zahtijevati daljnju terapiju ako je rizik sljedećeg kirurškog zahvata prevelik.

Uloga radioterapije nije točno određena. Mogućnost ponovne resekcije hemisferalnih tumora obično dopušta da se odgodi adjuvantna terapija. Suvremeni se protokoli koriste radioterapijom kada kemoterapija nije pokazala djelotvornost u neresektabilnim simptomatskim tumorima. Doza je zračenja 5000 - 5500 cGy, ovisno o dobi, na ležište tumora i još 2 cm ruba. U dubokim lokalizacijama tumora srednje linije primjenjuje se kemoterapija kako bi se izbjegli dugotrajni učinci zračenja na vitalna područja, uključujući hipofizu.

U bolesnika s novodijagnosticiranim progresivnim astrocitomom niskog stupnja malignosti najčešće se primjenjuje kemoterapija koja se sastoji od karboplatina i vinkristina. Povoljan se odgovor postiže u 56% bolesnika. Bolesnici mlađi od 5 godina imaju trogodišnje preživljenje bez progresije tumora oko 74%, dok je u starije djece ono 39%. Ranija su istraživanja utvrdila povoljan odgovor u 52% bolesnika s relapsom bolesti.

Petogodišnje i desetogodišnje preživljenje pri kompletno resektabilnim supratentorijalnim astrocitomima niskog stupnja malignosti liječenima samo kirurškim zahvatom iznosi od 76 do 100%. U bolesnika s djelomično resektabilnim astrocitomima niskog stupnja malignosti koji su bili samo opservirani (bez tretmana) ili su bili liječeni poslijeoperacijskom radioterapijom, preživljenje od 5 do 10 godina iznosi 67-87%, odnosno 67-94%.

Recidiv niskomalignog astrocitoma liječi se kirurški kad je to moguće. Ako nije kompletno resektabilan, primjenjuje se kemoterapija ili zračenje, ovisno o prije primljenoj terapiji (4, 5, 6, 12, 14).

9.1.2. Astrocitomi visokog stupnja malignosti

U astrocitome visokog stupnja malignosti ubrajaju se anaplastični astrocitom karakteriziran izrazitom celularnošću i značajnom staničnom atipijom te lokalnim invazivnim i agresivnim

širenjem (WHO 3) te najmaligniji podtip astrocitoma, multiformni glioblastom (WHO 4) - izrazito maligan infiltrativan tip tumora.

Liječenje

Kompletno kirurško uklanjanje malokad je moguće zbog njihove infiltrativne naravi. U 20-25% slučajeva može biti zahvaćena kontralateralna hemisfera zbog širenja tumora kroz *corpus callosum*. Glavna svrha kirurškog zahvata u tim slučajevima jest redukcija tumorske mase. Bolesnici u kojih je provedena totalna ili gotovo totalna resekcija imaju dulje preživljenje nego bolesnici s parcijalnom resekcijom ili samo biopsijom. Maksimalni se opseg neurokirurške resekcije preporučuje, ali isključivo uz prethodnu procjenu mogućih neuroloških ispada.

Poslijeoperacijsko zračenje povećava preživljenje u visokomalignim astrocitomima. Zrači se ležište tumora i još 2 cm ruba. Doza je 5000-6000 cGy u djece nakon pete godine života.

Primjena stereotaktičke radioterapije ispituje se kao tehnika kojom se povećava lokalna tumorska doza.

U djece, primjena polikemoterapije nakon poslijeoperacijskog zračenja umjereno poboljšava preživljenje u usporedbi sa samo poslijeoperacijskim zračenjem. Trenutačni je standard CCNU, vinkristin i prokarbazin (ili prednizon), ali bez velike resekcije, kemoterapija nije uspješna. Petogodišnje preživljenje bez progresije tumora je približno 33%. Temozolomid znatno poboljšava preživljenje u odraslih kada dobiju 6 ciklusa ovog lijeka nakon radioterapije, i ta se efikasnost upravo ispituje u djece. U liječenju relapsa anaplastičnog astrocitoma odnedavno se ispituje učinkovitost monoklonskih protutijela h-R3 (nimotuzumab), a preliminarni su rezultati ohrabrujući (4, 6, 12, 14).

9.2. Meduloblastom

Meduloblastom čini 20% tumora mozga u djece i 90% svih embrionalnih tumora mozga. U 80% slučajeva pojavljuje se prije 15. godine života, najčešće između 5. i 7. godine, češći je u dječaka. Tumor se nalazi u stražnjoj lubanjskoj jami i širi se kroz subarahnoidne prostore. Neuroradiološki se prikazuje kao solidna homogena tvorba u stražnjoj lubanjskoj jami koja opstruira četvrtu moždanu komoru i uzrokuje hidrocefalus. U trenutku postavljanja dijagnoze tumor je već proširen u SŽS-u izvan primarne lokalizacije u više od 40% oboljelih. Ekstraneuralno širenje na kosti, koštanu srž, pluća, jetru ili limfne čvorove pojavljuje se u približno 4% bolesnika.

Za utvrđivanje stadija bolesti potrebno je učiniti MRI kralježnične moždine (prijeoperacijski), citološku analizu likvora, scintigrafiju kosti, testove funkcije jetre i ispitivanje koštane srži. Histološka i citogenetska analiza tumora bitne su za procjenu velikostaničnog anaplastičnog podtipa meduloblastoma i monosomije 22, koja je karakteristična za atipični teratoidni/rabdoidni tumor. Ovi, znatno agresivniji tumori slabo reagiraju kada se liječe kao tipični meduloblastomi. Changov "*staging*" sustav, koji evaluira veličinu tumora, lokalnu proširenost te prisutnost metastaza, koristi se za prognozu. Bolesnici su podijeljeni u srednju i visokorizičnu skupinu prema proširenosti bolesti (citologija cerebrospinalnog likvora ili zahvaćenost kralježnične moždine), volumenu rezidualnog tumora, histologiji i dobi kada je postavljena dijagnoza.

Liječenje

Kirurški se zahvat primjenjuje kao inicijalna terapija radi totalne resekcije ili gotovo totalne resekcije, s manje od 1,5 cm^2 rezidualnog tumora. Period preživljenja produljuje se za bolesnike koji su imalu radikalnu resekciju tumora.

Radijacijska terapija bitna je u liječenju takvih tumora. Meduloblastomi su izrazito radiosenzibilni. Standardna je doza radioterapije 5400-5580 cGy na područje primarnog

tumora, za lokaliziranu bolest u području neuralne osi 2340 cGy, te 3600 cGy za diseminiranu bolest.

Radijacijska terapija u djece s meduloblastomom mlađe od 3 godine života kontroverzna je. Primjenom kemoterapije pokušava se izbjeći ili odgoditi te smanjiti doza radioterapije u toj skupini bolesnika.

Zbog relativno brzog rasta te visokog mitotičnog indeksa, brojni su se citostatici pokazali uspješnima u liječenju meduloblastoma. U bolesnika s meduloblastomom visokog rizika novi, agresivni protokoli liječenja (karboplatin, vinkristin, ciklofosfamid, tiotepa, etopozid) u kombinaciji s autolognom transplantacijom matičnih stanica daju ohrabrujuće rezultate. Bolesnici srednjeg rizika liječeni kirurškim zahvatom i radioterapijom imaju petogodišnje preživljenje veće od 60%. Nedavna istraživanja u kojima su bolesnici liječeni kirurškim zahvatom, kraniospinalnom iradijacijom te kemoterapijom pokazala su preživljenje od oko 89% u nediseminiranom meduloblastomu stražnje lubanjske jame.

U bolesnika srednjeg rizika liječenih adjuvantnom radioterapijom i kemoterapijom petogodišnje preživljenje bez povratka bolesti iznosi 89%, dok je u visokorizičnih bolesnika liječenih kraniospinalnom radioterapijom i kemoterapijom 45-50%. Ako se primjenjuju izrazito agresivni protokoli s visokim dozama citostatika u kombinaciji s autolognom transplantacijom matičnih stanica dvogodišnje preživljenje bez povratka bolesti iznosi 73-78% (2, 4, 5, 6, 7, 12, 14, 15).

9.3. Tumori moždanog debla

Gliomi moždanog debla čine 15 do 20 % tumora mozga djece. Najčešće se pojavljuju između 6. i 7. godine. Rastu različitom brzinom, ali uvijek infiltrativno. U 50% bolesnika vidljivi su znakovi zahvaćanja kranijalnih živaca. Na osnovi neuroradiološke slike i kliničkog nalaza mogu se klasificirati u 4 tipa: fokalne (5-10 %), dorzalne egzofitične (5-10 %),

cervikomedularne (5-10 %) i difuzne intrinzičke tumore (70-85 %). Kod malignijih formi brzi infiltrativni rast dovodi do cirkulacijskih poremećaja i edema u okolišu tumora pa su vodeći prvi simptomi povećanje intrakranijskog tlaka i zastojna papila. Prema WHO-u, dijele se na 4 stupnja malignosti. Bolesnici s gliomima 2.-4. stupnja u prosjeku prežive manje od 1 godine, a tek samo 10-20% dvije godine, za razliku od bolesnika s gliomima 1. stupnja (koji uglavnom imaju fokalne lezije) čije je dvogodišnje preživljenje oko 60%. Iako je osjetljivost takvih tumora na radioterapiju i kemoterapiju velika, prognoza im je loša.

Liječenje

Kirurški zahvat najčešće nije moguć jer proces obično zahvaća vitalne strukture moždanog tkiva. Nema vidljive koristi od kirurške biopsije kad su radiološke pretrage i klinička slika indikativne da je riječ o difuznom infiltrativnom gliomu. Ako je riječ o fokalnom tumoru, neurokirurški je zahvat nužan i daljnje poslijeoperacijsko liječenje nije potrebno.

U bolesnika s infiltrativnim gliomima ponsa primjenjuje se zračenje ograničenih polja (s 5400 cGy) kao standardna palijativna terapija. Zrači se definirani tumorski prostor i još 2 cm ruba oko samog tumora. Potrebno je maksimalno smanjiti moždani edem, što se postiže primjenom visokih doza kortikosteroida tijekom čitava razdoblja zračenja. Djeca s difuzno infiltrativnim gliomima ponsa u ponsu često povoljno odgovore na zračenje, ali se progresija bolesti obično vidi unutar 8 do 12 mjeseci.

Primjena kombinirane kemoterapije nakon provedena zračenja nije produljila vrijeme preživljenja u bolesnika s tumorima moždanog debla.

U tijeku su istraživanja efikasnosti monoklonskih h-R3 protutijela (nimotuzumab) u bolesnika s rezistentnim multiformnim glioblastomom. Preliminarni su rezultati povoljni.

Prognoza za tumore moždanog debla je loša. U bolesnika u kojih su primijenjene velike doze zračenja petogodišnje se preživljenje postiže u 5-20% slučajeva (4, 6, 8, 12, 14, 16).

9.4. Ependimomi

Ependimomi nastaju iz sloja epitela koji pokriva komore i proteže se središtem kralježnične moždine, ostatkom središnjeg kanala. Makroskopski, unutar četvrte moždane komore, koja je ujedno i njihova najčešća lokalizacija, pojavljuju se kao tipične, solidne ili papilarne mase koje izrastaju iz dna komore. Premda su često dobro ograničeni od susjednog dijela mozga, njihova blizina vitalnim medularnim i pontinim jezgrama obično potpun oporavak čini nemogućim. Pedeset posto ependimoma pojavljuje se tijekom djetinjstva i adolescencije i čini približno 9% tumora mozga u djece. Pojavljuju se infratentorijalno i supratentorijalno, a mogu se također pojaviti u području kralježnične moždine i čine 25% svih spinalnih tumora. Prema WHO-klasifikaciji patohistološki se dijele na:

a) subependimom (WHO 1)

b) miksopapilarni ependimom (WHO 1)

c) ependimom (WHO 1)

d) anaplastični ependimom (WHO 3)

Najčešće prezentirajuće stanje je opstruktivni hidrocefalus.

Liječenje

Totalno uklanjanje tumora teško je provedivo, posebice u tumorima koji vuku podrijetlo iz četvrte komore. No, kako totalna ili gotovo totalna resekcija tumora najčešće dovodi do bitno boljeg ishoda, treba je pokušati napraviti.

S obzirom na to da nakon kirurškog zahvata u visokom postotku nastupa recidiv, potrebno je poslijeoperacijski primijeniti radioterapiju.

Primjena adjuvantne kemoterapije nije pokazala prednosti. Derivati platine su najaktivniji, no oni još nisu dio standardne terapije. U djece mlađe od 3 godine primjenjuje se kemoterapija da bi se postigla i održala remisija (nekoliko mjeseci do godine dana) i odgodila radioterapija koja će se primijeniti kada dijete bude starije i kad nuspojave budu manje.

Prognoza ependimoma ovisna je o inicijalnoj širini resekcije. Bolesnici u kojih su provedeni totalna resekcija i zračenje imaju petogodišnje preživljenje od 67 do 80%, odnosno 22 do 47% ako su imali samo subtotalnu resekciju i zračenje (4, 5, 6, 12, 14).

9.5. Oligodendrogliomi

Ovi tumori čine oko 5% svih glioma. Najčešće se pojavljuju u srednjoj životnoj dobi, i to najčešće u moždanim polutkama. Makroskopski, to su dobro ograničene, želatinozne sive mase, često s cistama, žarišnim krvarenjima i kalcifikacijama. Katkad postoji širenje tumora u subarahnoidni prostor i diseminacija kroz cerebrospinalni likvor. Gotovo uvijek ih prate epileptički napadaji, često s generalizacijom. Najčešće se pojavljuju u čeonim i tjemenim područjima, o čemu ovisi i klinička slika. Takvi tumori imaju vrlo različitu prognozu, što ovisi o stupnju anaplazije. Principi liječenja su isti kao kod ostalih glioma (17).

9.6. Optički gliomi

Optički gliomi čine 5% primarnih tumora SŽS-a u djece. Najčešće se pojavljuju u dobi od 5 do 6 godina života. U djece nakon 4. godine života obično se vidi zahvaćanje optičke kijazme. Tumori optičkog živca su u 70% bolesnika udruženi s neurofibromatozom. Neurološki znakovi obuhvaćaju oštećenje vida, proptozu, optičku atrofiju i edem papile. U male djece asimetrični nistagmus može biti prvi i jedini znak tumora kijazme. Tumori koji se šire preko optičkog puta obično su udruženi s disfunkcijom hipotalamusa. Približno 90% čine astrocitomi niskog stupnja malignosti.

Liječenje

Pri postavljanju kliničke dijagnoze primjenjuju se magnetna rezonancija i kompjutorizirana tomografija jer biopsija tumora može oštetiti vid.

Neurokirurški se zahvat primjenjuje kod tumora koji se šire u optički kanal ili uzrokuju oštećenje vida.

Uloga radioterapije u optičkih glioma još nije potpuno utvrđena, ali može imati povoljnu ulogu u očuvanju vida. Zračenje se primjenjuje u bolesnika s progresivnom bolešću umjesto kirurškog zahvata, napose za kijazmatsko-hipotalamične lezije.

Kemoterapija se primjenjuje za liječenje progresivne bolesti (aktinomicin D i vinkristin ili karboplatin ili karboplatin i vinkristin).

Odluka o liječenju donosi se na osnovi radioloških nalaza te procjene oštrine vida i vidnog polja.

Primjenom karboplatina i vinkristina u 68% bolesnika postiže se petogodišnje preživljenje bez progresije bolesti (4, 6, 12, 17).

9.7. Kraniofaringeomi

Kraniofaringeomi čine 6-9 % tumora mozga u djece. Najčešće se pojavljuju od 5. do 10. godine života i mogu zahvatiti pituitarnu žlijezdu. Bolesnici imaju simptome povećanog intrakranijalnog tlaka, gubitka vida i endokrinih poremećaja, zbog čega je potrebna nadomjesna supstitucijska terapija kortizonom, tiroksinom, hormonom rasta i spolnim hormonima. Takvi su tumori spororastuće benigne lezije smještene usred vitalnih anatomskih struktura.

Liječenje

Kraniofaringeomi moraju biti u potpunosti uklonjeni, bez uzrokovanja neželjenih neuroloških posljedica. Kompletna ekscizija moguća je u 60-90 % slučajeva. Ako je radikalna ekscizija moguća bez znatnog poslijeoperacijskog morbiditeta, provodi se primarno kirurško liječenje. Međutim, postoje kontroverze glede toga proizvodi li subtotalna resekcija praćena radioterapijom manji morbiditet i podjednako je efikasna kao kompletna resekcija s

određenim morbiditetom. Kompletno uklanjanje tumora češće je moguće u cističnih tumora, dok je najteže u solidnih ili miješanih tumora većih od 3 cm.

U tumorima u kojih je moguća samo drenaža ili subtotalna resekcija primjenom radioterapije smanjuje se broj lokalnih recidiva tumora i povećava se dugotrajno preživljenje.

Vrijednost kemoterapije u liječenju kraniofaringeoma još nije utvrđena. U nekim novim istraživanjima utvrđen je povoljan odgovor u 25% bolesnika liječenih alfa2-interferonom.

Dugotrajno preživljenje bolesnika liječenih radikalnim i totalnim uklanjanjem tumora iznosi 80-90%. Petogodišnje preživljenje bez povratka bolesti nakon subtotalne resekcije iznosi 50%, a ako se nakon kirurškog zahvata primijeni još i radioterapija, povećava se na 62 do 84% (4, 5, 6, 14).

9.8. Meningeomi

Meningeomi su intrakranijalni ekstracerebralni dobroćudni tumori koji se u djece rijetko pojavljuju. Intrakranijalne tvorbe prilagođavaju se polaganom rastu tumora. Povišenje IKT-a sa zastojnom papilom pojavljuje se kasno ili posve izostane. Prevladavaju žarišni simptomi. Prema sijelu, postoje meningeomi baze lubanje te meningeomi konveksiteta, među kojima posebnu skupinu čine parasagitalni meningeomi. Meningeomi središnje linije (precentralna i postcentralna moždana vijuga) često izazivaju žarišne epileptične napadaje i prije nego se pojave kljenuti. Osobito su rizični meningeomi na klivusu, koji komprimiraju pons i moždano deblo. Meningeomi olfaktornog područja polaganim i dugotrajnim rastom i pritiskom na frontobazalni korteks postupno izazivaju promjene tipa organskog psihosindroma i obično se kasno dijagnosticiraju. Meningeomi na malom krilu sfenoida obično su praćeni hiperostozom ili destrukcijom kosti. Lateralni meningeomi često prouzroče epilepsiju s napadima iz temporalnog režnja, a medijalni slabljenje vida. Može se pojaviti i progredijentni egzoftalmus.

Meningeomi tentorija mogu rasti supratentorijski i utisnuti se u zatiljne moždane dijelove, ili infratentorijski i utisnuti se u područje malog mozga.

Meningeomi se liječe kirurški (4, 12).

9.9. Tumori hipofize

Tumori hipofize rijetko se pojavljuju u djece, a najčešće su to adenomi prednjeg režnja. Dijele se na kromofobne, eozinofilne i bazofilne adenome. Razlikuju se endokrino aktivni (oko 75%) i endokrino neaktivni (oko 25%). Najčešći endokrino aktivni adenomi su prolaktinom, somatotropni adenom i kortikotropni adenom. Prolaktinom se pojavljuje u pubertetu i u djevojčica uzrokuje primarnu amenoreju, a u dječaka zastoj u spolnom sazrijevanju. Somatotropni adenom u dječjoj dobi uzrokuje gigantizam.

Liječenje

Liječenje bromokriptinom pokazalo je dobre rezultate kod prolaktinoma i nekih mješovitih tumora hipofize.

Neurokirurški zahvat je i dalje dominantan oblik liječenja (14).

10. Zloćudni tumori mozga u dojenčadi i djece mlađe od 3 godine

Dojenčad i vrlo mlada djeca s tumorima mozga imaju lošiju prognozu nego starija djeca. Oni također imaju veći rizik za nastanak neurotoksičnosti zbog primjene kemoterapije i radioterapije, uključujući mentalnu retardaciju, poremećaje rasta i leukoencefalopatiju. Zbog toga se u njih nastoji izbjeći ili barem odgoditi radioterapija. U djece mlađe od 36 mjeseci nakon kirurškog zahvata primjenjuje se kemoterapija (ciklofosfamid, vinkristin, cisplatin i etopozid) tijekom 48 do 96 tjedana, ovisno o dobi pri dijagnosticiranju, u nastojanju da se radioterapija odgodi sve do treće godine, ako je moguće. Danas se pokušava primjenom velikih doza kemoterapije u kombinaciji s autolognom transplantacijom matičnih stanica potpuno izbjeći radioterapija.

Srednje rizični meduloblastomi i ostali PNET imaju petogodišnje preživljenje oko 40 % (oni koji su primali kemoterapiju i odgođenu reduciranu kraniospinalnu iradijaciju). Preživljenje se povećava na 60% u bolesnika koji su imali još i veliku totalnu resekciju. U bolesnika s gliomima ovom se terapijom ne postižu tako dobri rezultati. Petogodišnje preživljenje je između 0 i 43% u bolesnika nakon kompletne resekcije tumora. Petogodišnje preživljenje za ependimom je 66%, i smanjuje se na 25% za one sa subtotalnom resekcijom.

U nastojanju da se poveća postotak dugotrajnih remisija i izlječenja danas se provode intenzivna istraživanja s primjenom novih kemoterapeutika: temozolamid, topotekan, imatinib, paklitaksel, fortemustin, irinotekan, O6-benzguanidin, kao i ciljane terapije kao što su monoklonska h-R3 protutijela - nimotuzumab, inhibitori angiogeneze - bevacizumab, inhibitori staničnog ciklusa - flavopiridol, promotori apoptoze - bortezomib. Preliminarni su rezultati ohrabrujući (1, 4, 5, 15).

11. Zahvale

Zahvaljujem svom mentoru prof.dr.sc. Josipu Konji na pomoći i stručnim savjetima tijekom pisanja rada.

Obitelji i prijateljima veliko hvala na podršci i razumijevanju tijekom studiranja.

12. Literatura

1. Konja J. Tumori središnjeg živčanog sustava. Pedijatrijska onkologija 2009;3:22-43.

2. Kuttesch JF, After JL. Brain Tumors in Childhood. In: Kliegman BM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 18th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007. p. 2128-2137.

3. Gurney JG, Smith MA, Bunin GR. CNS and miscellaneous intracranial and intraspinal neoplasms. Bethesda, Maryland (USA): National Cancer Institute, SEER Pediatric Monograph; 1999;22:480-501.

4. Atlas M. Central nervous system malignancy. In: Lanzkowsky P. editor. Manual of pediatric hematology and oncology, 4th ed. Elsevier Academic Press, 2005;37:31-34.

5. Garvin JH. Tumors of the central nervous system. In: Weiner MA, Cairo MS editors. Pediatric hematology/oncology secrets. Hainley&Belfus, Inc./Philadelphia, 2002;1739-1763.

6. Reddy AT, Packer RJ.(1998) Pediatric central nervous system tumors. Curr Opin Onol;10:186-93.

7. POEM (Pediatric Oncology Education Materials). British Columbia, Canada: BC Children's Hospital and BC Cancer Agency; 2008;38:145-149.

8. Pizzo A, Poplack DG, editors. Principles and practice of pediatric oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2005;30:389-399.

9. Fisher JL, Scwartzbaum JA, Wrensch M, Wiemels JL. Epidemiology of brain tumors. Neurol Clin. 2007;25(4):867-90.

10. Dietrich M, Block G, Pogoda JM, Buffler P, Hecht S, Preston-Martin S. A review: dietary and endogenously formed N-nitroso compounds and risk of childhood brain tumors. Cancer Causes Control. 2005;16(6):619-35.

11. Okamoto H, Mineta T, Ueda S, Nakahara Y, Shiraishi T, Tamiya T, et al. Detection of JC virus DNA sequences in brain tumors in pediatric patients. J Neurosurg. 2005; 102(3 Suppl):294-8.

12. Matković A, Broz R, Grgas M. Tumori središnjeg živčanog sustava U: Turić M, Kolarić K, Eljuga D. urednici: Klinička onkologija, Globus 1998;91-108.

13. MacDonald TJ, Rood BR, Santi MR, Vezina G.(2003): Advances in the diagnosis, molecular genetics and treatment of pediatric embryonal CNS tumors. Oncologist;8:174-86.

14. Lisa M De Angelis. Brain tumors. N Engl J Med 2001;2:114-123.

15. Patricia K Duffner. Long-term neurologic consequences of CNS therapy. In: Wallace H, Green D, editors. Late Effects of Childhood Cancer. Arnold 2004;1667-1738.

16. Gupta T.(2005) Stereotactic radio surgery for brain oligometastasis. Annals of Oncology;16:1749-1753.

17. Peters O. Impact of location in children with low-grade oligodendroglioma. Pediatric Blood Cancer 2005;43:250-256.

18. Vezina LG. Imaging of central nervous system tumors in children: advances and limitations. J Child Neurol. 2008;23(10):1149-59.

19. Gottardo NG, Gajjar A. Chemotherapy for malignant brain tumors of childhood. J Child Neurol.2008;23(10):1149-59.

20. Peres E, Wood GW, Poulik J, Baynes R, Sood S, Abidi MH, et al. High-dose chemotherapy and adoptive immunotherapy in the treatment of recurrent pediatric brain tumors. Neuropediatrics.2008;39(3):151-6.

21. Buchler T. Langerhans cell histiocytosis with CNS involvement. Pediatric Blood Cancer 2005;44:286-289.

22. http://www.pedsoncologyeducation.com/braintumor_nomenclature.asp

13. Životopis

Rođena sam 11.9.1990. u Zagrebu. Pohađala sam Osnovnu školu Dragutina Domjanića u Gajnicama. Nakon osnovne škole upisala sam Gimnaziju Lucijana Vranjanina u Zagrebu, matematički smjer. Medicinski fakultet u Zagrebu upisala sam 2009. godine. Tijekom akademske godine 2014./2015. obavljala sam dužnost demonstratora iz pedijatrije. Aktivno se služim engleskim jezikom, a tijekom srednje škole učila sam i njemački jezik.